

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-47161

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成3年(1991)2月28日

C 07 C 229/64  
A 61 K 31/60  
C 07 C 227/44  
C 09 K 15/06  
15/12

7457-4H  
7252-4C  
7457-4H  
7043-4H  
7043-4H

審査請求 未請求 請求項の数 18 (全5頁)

⑭ 発明の名称 5-アミノサリチル酸の安定な液体形

⑮ 特 願 平2-121424

⑯ 出 願 平2(1990)5月14日

優先権主張 ⑰ 1989年5月15日 ⑱ 米国(US) ⑳ 352,064

⑲ 発 明 者 ケアリー ビー ボト アメリカ合衆国 66210 カンザス州 オーバーランド  
ム パーク コデイ 11612

⑲ 発 明 者 マーガレット エヌ アメリカ合衆国 66202 カンザス州 メリアム グッド  
クウォーカ マン 5809

⑲ 出 願 人 マリオン メレルダウ アメリカ合衆国 64114 ミズリー州 カンザシティ  
インコーポレーテツ ワード パークウェイ 9300  
ド

⑲ 代 理 人 弁理士 佐々井 弥太郎 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

5-アミノサリチル酸の安定な液体形

2. 特許請求の範囲

1. 緩衝液が内包的な、5-アミノサリチル酸の  
水溶性の無毒のアルカリ、アルカリ金属、又はア  
ルカリ土類金属塩である、pH3~5を有する、0.5  
~4g/100mlの5-アミノサリチル酸の濃度を有す  
る水溶液。

2. 更に抗酸化剤を含んでいる特許請求の範囲  
第1項に記載の溶液。

3. 抗酸化剤がメタ亜硫酸塩である特許請求の  
範囲第2項に記載の溶液。

4. 抗酸化剤がアスコルビン酸である特許請求  
の範囲第2項に記載の溶液。

5. 更に金属イオンを錯化する試薬を含んでい  
る特許請求の範囲第1項に記載の溶液。

6. 金属錯化剤がEDTA又はそのジナトリウ  
ム塩である特許請求の範囲第4項に記載の溶液。

7. 5-アミノサリチル酸のアルカリ又はアルカ

リ金属塩が、5-アミノサリチル酸の水溶液にアル  
カリ金属、アルカリ土類金属又は水酸化アルカリ  
を添加することによってその場で形成されている  
特許請求の範囲第1項に記載の溶液。

8. アルカリ金属塩がナトリウムである特許請  
求の範囲第1項に記載の溶液。

9. アルカリ金属塩がカリウムである特許請求  
の範囲第1項に記載の溶液。

10. アルカリ塩がアンモニウムである特許請求  
の範囲第1項に記載の溶液。

11. アルカリ土類金属塩がカルシウムである特  
許請求の範囲第1項に記載の溶液。

12. 5-アミノサリチル酸の5-アミノサリチル酸  
ナトリウムに対する比率が10:1~500:1である特  
許請求の範囲第1項に記載の溶液。

13. 0.1~10g/100mlの5-アミノサリチル酸及  
び5-アミノサリチル酸ナトリウム、0.05~0.5g/  
100mlのメタ亜硫酸ナトリウム、及び0.01~0.1g/  
100mlのEDTAを含んでいる特許請求の範囲  
第1項に記載の溶液。

14. 灌腸製品としての特許請求の範囲第1項に記載の組成物の用途。

15. ただ一つの緩衝剤が溶液中の5-アミノサリチル酸の無毒のアルカリ又はアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩の存在から生じるものである、pH約4を有する5-アミノサリチル酸の水溶液。

16. 5-アミノサリチル酸のアルカリ金属塩が、5-アミノサリチル酸の水溶液に水酸化アルカリ金属の添加によって形成されている特許請求の範囲第15項に記載の溶液。

17. 5-アミノサリチル酸のアルカリ塩が5-アミノサリチル酸の水溶液に水酸化アンモニウムを添加することによって形成されている特許請求の範囲第15項に記載の溶液。

18. 5-アミノサリチル酸のアルカリ土類金属塩が5-アミノサリチル酸の水溶液に水酸化カルシウムを添加することによって形成されている特許請求の範囲第15項に記載の溶液。

た外観を示す。製造の間、不活性雰囲気が保たれなければならない、そうでなければ溶液の黄色化が生じる。5-A S A 残留物が残るときは常に大きな泥状の茶色の沈物が瓶に生じるので、灌腸液の瓶を加工するのに、非常な注意を払わなければならない。痕跡量の5-A S A でさえ、極めて見~~え~~やすい生成物を生じる。更に分解した5-A S A は、それが接触する物質を汚す。

米国特許4,664,258に於いて、5-A S A の包装された灌腸溶液が記載され、これにはpHを4.8の値に保つ為に、クエン酸緩衝液が含まれる。同様に、包装された5-A S A 灌腸剤製品が、米国特許4,657,900中に記載され、ここには酢酸カリウムが緩衝剤として開示されている。この特定の特許は変色に対し溶液を安定化させる為に亜硫酸塩の使用に開している。

(発明が解決しようとする課題)

最近、灌腸溶液中の燐酸ナトリウムが高濃度で用いられたときには、致命的であり得ることが発見された。これはJ A M A, 1987年4月24日、257

### 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、安定な5-アミノサリチル酸溶液又は懸濁液に関する。

(従来の技術)

5-アミノサリチル酸(5-A S A)はクローン病及び潰瘍性大腸炎を含めた胃腸管の種々の症状の治療に有用性を有する既知の化合物である。病気の場所が胃腸管の下部である場合には、液体灌腸剤の形の化合物の投与が場合によっては好ましい方法である。他の場合には、患者は固体の処方剤よりも経口液体形によって容易に処置され得る。

今日まで5-A S Aの使用は完全に満足なものではなかった。5-A S Aは現在5-A S A、緩衝剤例えばクエン酸塩又は酢酸塩、抗酸化剤例えばメタ亜硫酸塩、及びキレート化剤例えばエチレンジアミン四酢酸(EDTA)の組合せで緩衝溶液として処方されている。そのような処方剤中で、5-A S A酸は分解し、そして液体は、わずかな貯蔵期間のあとでも、見~~え~~やすい泥状の茶色がかっ

る。No.16、2190-92頁に報告されている。燐酸ナトリウム及び燐酸カリウムは製剤組成物中に~~必須のものではない~~緩衝剤として一般的に使用されている。

予想外にも、クエン酸塩、燐酸塩及び酢酸塩などの外的な緩衝液を避けることは、5-A S A液体処方剤の安定性を非常に強めることが発見された。(課題を解決する手段)

本発明は、液体、例えば溶液又は懸濁液形の5-A S Aからなる。本発明の組成物は0.5~4g/100 mlの、5-A S Aと、5-A S Aの可溶性のアルカリ、アルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、好ましくはpH3~5に上昇させる為に水溶液に充分なアルカリ又はアルカリ金属水酸化物を添加することによって形成された5-A S Aの可溶性のアルカリ、アルカリ金属又はアルカリ土類金属塩との水溶液である。本明細書で使用するアルカリ金属という用語は、アルカリ土類金属を含めた意味のものである。最適には溶液は抗酸化剤及び/又は金属イオンの錯化するための試薬を含有する。溶液は5-A

SA及びその塩によって形成された内的なもの以外には、緩衝剤を含有しない。この組成物はわずかに溶液が黄色化する以上のことはなく、長期間にわたって安定である。

本発明の本質は、水溶性の5-ASA溶液から外的な緩衝剤を除去することが5-ASAの分解、そしてその結果変色を非常に遅らせるという発見にある。外的な緩衝剤とは、5-ASA及びその無毒のアルカリ又はアルカリ金属塩が溶液中に両方存在するときには内的に形成されるもの以外の緩衝剤を意味する。5-ASAは両性物質であるので5-ASAとそのような塩の組合せは内的な緩衝液を生じる。より特定して言えば、本発明は長期間にわたって安定な5-ASAの溶液又は懸濁液（本明細書でまとめて溶液と述べる）を提供することである。この溶液は、外的な緩衝剤を含有せず、単に5-ASAとその無毒のアルカリ、アルカリ金属又はアルカリ土類金属塩が組合せられたときに存在する内的な緩衝液のみによる。5-ASAのナトリウム塩は本発明の目的に好ましいが、 $K^+$ 、 $NH_4^+$ 、

及び $Ca^{++}$ も使用できる。

この溶液は5-ASAが治療剤として働く胃腸管内の症状を有している患者に5-ASAを投与する目的に有用である。本発明の溶液は、充分な遊離の5-ASA及びその塩を含有し、所望の治療効果を生じ、投与量及び投与間隔は、この技術で知られ又は教えられる事項に従っている。投与経路は所望の治療効果及び患者の症状に依存して、経口、鼻管から、又は灌腸剤によるものであり得る。

一般的に溶液は5-ASAを水中に懸濁し、最終希釈度0.5~4g/100mlを生じることによって処方される。好ましくは、約0.1~10g/100mlの濃度が使用される。溶液は3~5のpH、好ましくはpH4を有する。所望のpHは最初は水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ金属によってつくられ、これは5-ASAとの内的緩衝液の成分である5-アミノサリチル酸ナトリウムを形成する。5-ASA:Na-5-ASAの10:1~500:1の比率の範囲が好ましい。

溶液は追加的な成分、例えば抗酸化剤及び金属錯化剤を含有している。適当な抗酸化剤には、メ

タ亜硫酸塩及びアスコルビン酸があり、両方ともブチル化ヒドロキシトルエンよりも好ましい。使用されるときは、抗酸化剤は一般に0.05~0.5g/100mlの量で存在するのが一般的である。EDTAは適当な金属キレート化剤の例である。金属キレート化剤は一般に0.01~0.1g/100mlの範囲の量で存在する。

好ましい実施態様に於いて、本発明の組成物は、5-ASAを抗酸化剤及び金属キレート化剤と一緒にし、水を加えて所望の濃度を与え、次に充分な水酸化アルカリ又は水酸化アルカリ金属を添加することによって、5-ASAのアルカリ又はアルカリ金属塩を形成して、pHを所望の水準に上昇させることにより処方される。不活性雰囲気下で処方の間分解を避ける為に使用される。最も好ましい実施態様に於いて、灌腸剤としての用途の為の本発明の溶液は、次の成分及び量を有している。

成分	g/100ml
5-ASA及びNa-5-アミノサリチレート	1.000 (pH4へNaOHを添加することによって形成)
EDTA二ナトリウム	0.020
メタ亜硫酸塩	0.100
純水	充分量

本発明の溶液は同様の用途に意図される他の製品で使用される技術に従って包装できる（例えば、灌腸剤の応用に対しては、灌腸用の瓶）。これらは、標準の形態、充填剤及び密封手順を用いて、不活性雰囲気下で灌腸剤の瓶中に充填される。

次の実施例は本発明の例示であり、本発明を例示する目的で記載される。これらは、厳密な成分、割合、又は他の特定した条件に本発明を限定するものと解釈されるべきではない。

#### 〔実施例〕

実施例1 安定化された5-ASA及びメタ亜硫酸塩ナトリウム

物質	量
水酸化ナトリウム(1N)	225ml
メタ亜硫酸ナトリウム	300g
EDTAナトリウム	60g
5-A S A	3000g
窒素ガス	(バージ用)
純水	200立, 300立 充分量

200リットルの純水を、窒素ガスでバージした適当な混合タンクに加える。水酸化ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム及びEDTAナトリウムを次に水に加え、溶解するまで混合する。この混合物に5-A S Aを混合し、混合を均一になるまで続ける。pHのチェックを行ない、必要があれば4.0に調節する。追加的な水を溶液に300リットルにする充分量まで加える。

生じる安定化された5-A S A製品は100ml/瓶の割合で窒素雰囲気下で灌満用の瓶中に充填される。瓶のマウント、懸濁液充填、及び瓶密封装置を含んでいる瓶包装機械を使用する。

実施例2 安定化された5-A S A及びアスコルビ

ン酸

実施例1に記載した同じ物質を用いたが、但し300gのアスコルビン酸を300gのメタ亜硫酸ナトリウムの代りに使用した。同じ混合手順及び条件を用い、そして同じ充填段階を用いて包装された安定化された5-A S A製品を生じた。

上の実施例に於いて、Na-5-アミノサリチレートの内蔵緩衝液を水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物と5-A S Aでつくった。対応するカリウムアルカリ金属、アルカリアンモニウム塩又はカルシウムアルカリ土類金属塩を、水酸化ナトリウムをそれぞれ水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、又は水酸化カルシウムに置き換えて前に示した手順及び条件に従ってつくることが出来る。明らかに、他の周期率表のⅠA族の金属を用いている無毒のアルカリ金属塩及び周期率表のⅡA族のアルカリ土類金属の無毒の塩もつくることができ、そして同じ様に使用することが出来る。

次の表1及び2は、外的に緩衝される5-A S A組成物(表1)及び内的に緩衝される本発明の5-

A S A 組成物(表2)の比較安定性を例示する。この研究に用いた表1に示される緩衝剤は酢酸ナトリウムであり、一方表2で用いられたものはNa-5-アミノサリチレートである。表1の場合、色の観測は69日後になされ、一方表2に関して観測は68日後になされた。

表1

添加剤	空気	窒素	二酸化炭素
なし	暗褐色/ハーフ	明褐色 暗褐色	褐色 暗褐色
メタ亜硫酸ナトリウム	褐色	暗褐色 暗褐色	白/灰 暗褐色
アスコルビン酸	暗褐色	暗褐色 暗褐色	灰白/ハーフ 灰黄 暗褐色
EDTA	暗褐色	暗褐色 暗褐色	褐色 暗褐色
メタ亜硫酸ナトリウムとEDTA	褐色	暗褐色 暗褐色	黄褐色/暗褐色 暗褐色
アスコルビン酸とEDTA	暗褐色	暗褐色 暗褐色	暗褐色/暗褐色 暗褐色

表2

添加剤	空気	窒素	二酸化炭素
なし	暗褐色/ハーフ	明褐色 暗褐色	褐色 暗褐色
メタ亜硫酸ナトリウム	暗褐色	灰白 灰白	灰白 灰黄
アスコルビン酸	暗褐色	灰白 灰白	灰白 灰黄
EDTA	暗褐色	ハーフ/暗褐色 ハーフ/暗褐色	ハーフ/明褐色 暗褐色
メタ亜硫酸ナトリウムとEDTA	暗褐色	灰白 灰黄	黄褐色 黄褐色
アスコルビン酸とEDTA	暗褐色	灰白/明褐色 灰黄暗褐色	ハーフ/明黄色 黄褐色

ブランクセット剤として窒素及び二酸化炭素を用いるこれらの研究と関連して、ほとんどの場合に三つの別個の試料がつくられ、一つの場合はただ二つしかつくられなかつたことが認められる。これは報告された観測に示されている。最良の結果は、本発明の内的な緩衝液をメタ亜硫酸ナトリウム及

びアスコルビン酸と組合せて塗布カバーと共に用いたときに得られた。

こうして、前記の発明は、当業者に実施可能である。そのような当業者は本発明がここに示されている特定の具体例に必ずしも限定されないことがわかる。本発明の範囲は前の記載により意味が与えられる特許請求の範囲によって定義される。

出願人    マリオン メレル ダウ  
~~メレル ダウ ファー マス ティ カルネ~~  
インコーポレーテッド

代理人    弁理士    佐々井 弥太郎    (外 1 名)